

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2005年12月1日 (01.12.2005)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2005/114304 A1

(51)国際特許分類:
A61F 2/16, C08J 7/12 // C08L 101:00

G02C 7/04,

(21)国際出願番号:
PCT/JP2005/009082

(22)国際出願日:
2005年5月18日 (18.05.2005)

(25)国際出願の言語:
日本語

(26)国際公開の言語:
日本語

(30)優先権データ:
特願2004-153256 2004年5月24日 (24.05.2004) JP
特願2005-136845 2005年5月10日 (10.05.2005) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社資生堂 (SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒1048010 東京都中央区銀座7丁目5番5号 Tokyo (JP).

(71)出願人および

(72)発明者: 石原一彦 (ISHIHARA, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒1810011 東京都三鷹市井口5-8-17 Tokyo (JP).

(72)発明者; および

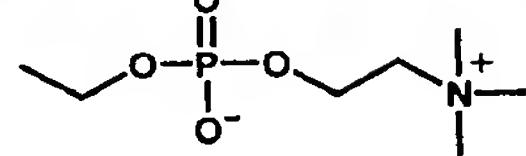
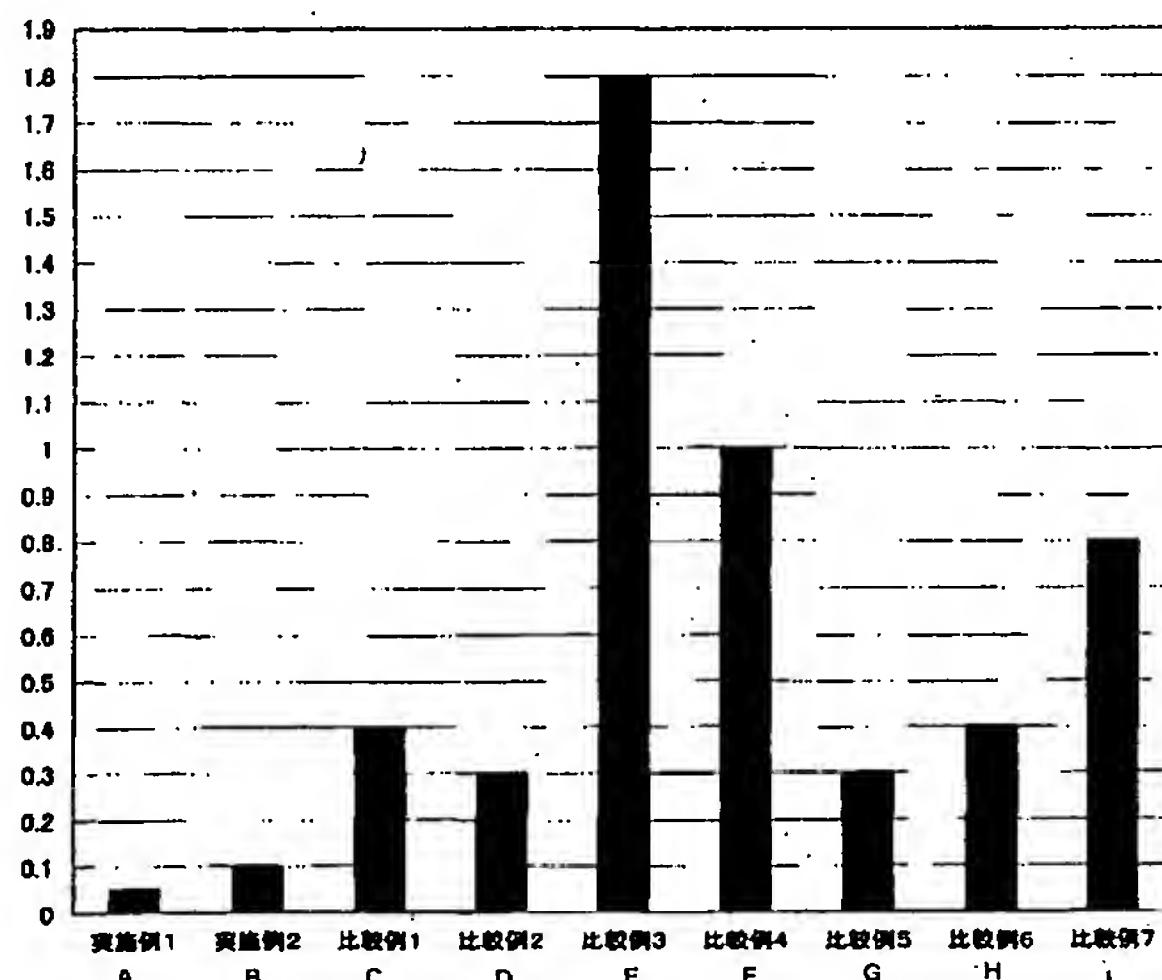
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 隅田如光 (SUDA, Yukimitsu) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早瀬2-2-1 株式会社資生堂リサーチセンター(新横浜) 内 Kanagawa (JP). 宮沢和之 (MIYAZAWA, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早瀬2-2-1 株式会社資生堂リサーチセンター(新横浜) 内 Kanagawa (JP).

(74)代理人: 高野俊彦 (TAKANO, Toshihiko); 〒1620834 東京都新宿区北町32-802 高野国際特許事務所内 Tokyo (JP).

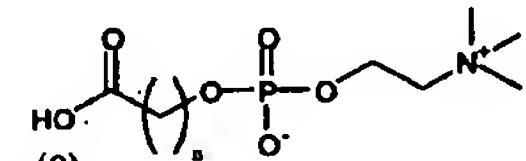
[続葉有]

(54) Title: OCULAR LENS MATERIAL AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54)発明の名称: 眼用レンズ材料及びその製造方法



(1)



(2)

A... EXAMPLE 1
B... EXAMPLE 2
C... COMPARATIVE EXAMPLE 1
D... COMPARATIVE EXAMPLE 2
E... COMPARATIVE EXAMPLE 3

F... COMPARATIVE EXAMPLE 4
G... COMPARATIVE EXAMPLE 5
H... COMPARATIVE EXAMPLE 6
I... COMPARATIVE EXAMPLE 7

(57) Abstract: Disclosed is a method for producing an ocular lens material which comprises a step for reacting and covalently bonding a compound having a phosphorylcholine group represented by the formula (1) below with the surface of an ocular lens material having a hydroxyl group. This method for producing an ocular lens material is characterized in that a compound represented by the formula (2) below is reacted with an ocular lens material in an organic solvent, thereby being covalently bonded thereto through an ester bond. With such a method, there can be provided an ocular lens material which prevents protein adsorption. In the formula (2), n is a natural number of 1-18.

WO 2005/114304 A1

[続葉有]



(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア(AM, AZ,

BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

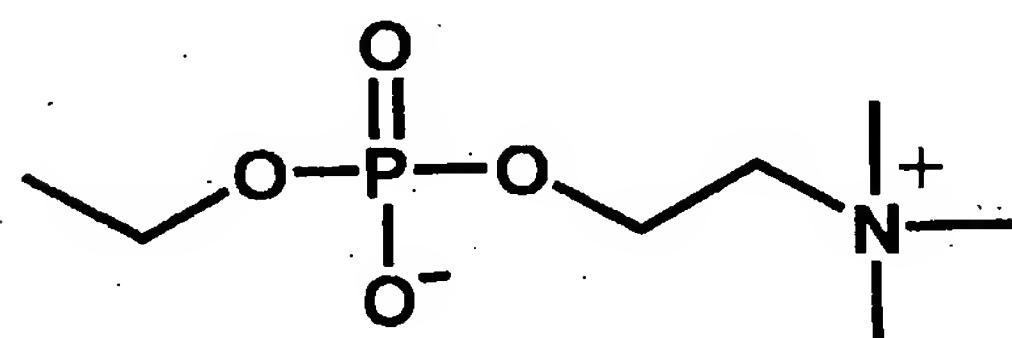
添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

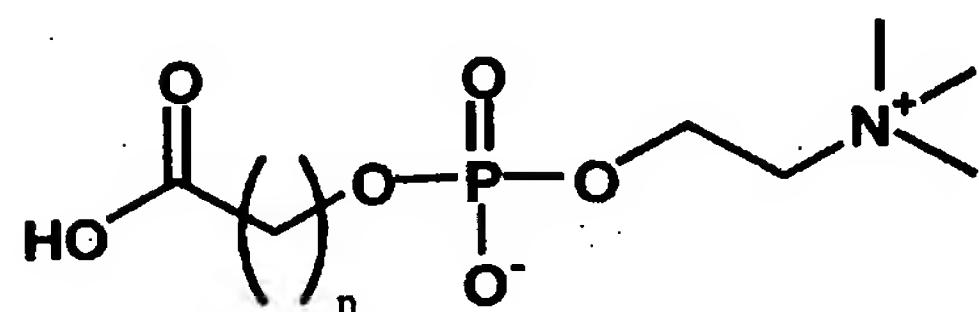
(57) 要約:

本発明は、水酸基を有する眼用レンズ材料の表面に、下記式(1)で示すホスホリルコリン基を有する化合物を反応させて共有結合させる工程を有する眼用レンズ材料の製造方法において、下記式(2)の化合物を有機溶媒中にて眼用レンズ材料に反応させてエステル結合により共有結合させることを特徴とする眼用レンズ材料の製造方法である。

本発明は、蛋白質吸着を防止する眼用レンズ材料及びその製造方法を提供することを目的とする。



(1)



(2) nは1~18の自然数

明細書

眼用レンズ材料及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、コンタクトレンズ等の眼用レンズ材料、その製造方法、蛋白質吸着防止方法に関する。さらに詳しくは、新規なホスホリルコリン基含有化合物の後処理により眼用レンズ材料表面(特にコンタクトレンズ)を処理して、蛋白質による汚れを防止する方法に関する。

背景技術

[0002] ホスホリルコリン基含有モノマーを重合してコンタクトレンズ材料に用いることは公知である(特許文献1~3)。例えば、特許文献1には、ホスホリルコリン基含有(メタ)アクリル酸エステルを構成単位として含む含水性ソフトコンタクトレンズが開示され、含水率、酸素透過性、引張強度に優れ、蛋白質吸着量が少なく、汚れの付着を抑制できることが記載されている。

[0003] また、コンタクトレンズの後処理方法として、特許文献4には、コンタクトレンズ表面にてホスホリルコリン基含有モノマーを重合させて、親水性表面を有し、蛋白質の吸着が少ないコンタクトレンズを製造することが記載されている。

[0004] 一方、特許文献5には、低分子のホスホリルコリンカルボキシル化合物をコンタクトレンズ表面に化学的に結合させて、蛋白質の吸着を減少させる旨の記載がある。

すなわち、特許文献5の第5頁右下欄の式(V)、第6頁右下欄の反応式6にはホスホリルコリンカルボキシル体が活性エステルとなった化学構造式が記載されている。しかしながら、その合成方法及び実施例について一切記載されていないため追試することはできず、発明を開示しているとは言えない。そして、該化合物を、通常の有機化学の常識に基づいて記載の構造を有するホスホリルコリンカルボキシル体を合成した場合、その方法は極めて煩雑であり、収率も低いことから、実用性に極めて乏しいことが容易に類推される。また、第9頁左上欄の実施例5には、グリセロホスホリコリンを1, 1'カルボニルジイミダゾール処理し、4-ヒドロキシエチルメタクリレート共重合体からなるコンタクトレンズ表面にホスホリルコリン基を導入する方法が記載されて

いる。しかしながら、上記実施例を追試した結果、目的とするホスホリルコリン処理されたコンタクトレンズを得ることは出来ないものであった。

[0005] 一方、コンタクトレンズの汚れは、涙液に含まれる蛋白質や脂質が吸着して汚れとなり、この汚れによりアレルギーや感染症などの目障害を引き起こす危険がある(非特許文献1)。特に2-ヒドロキシエチルメタクリレートの重合体を主成分とする含水ソフトコンタクトレンズや、これにイオン性モノマーのメタクリル酸を少量共重合させた高含水ソフトコンタクトレンズ、あるいは、親水性モノマーとしてN-ビニルピロドンやN,N-ジメチルアクリルアミドの重合体を主成分とするソフトコンタクトレンズにおいては、蛋白質による汚れが致命的な問題となる。

[0006] 特許文献1:特開平10-177152号公報

特許文献2:特開2000-111847号公報

特許文献3:特開2000-169526号公報

特許文献4:特開2001-337298号公報

特許文献5:特表平5-505121号公報

非特許文献1:「ソフトコンタクトレンズの汚れとその分析」、マテリアルステージ、Vol. 4、No. 1、2004

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、コンタクトレンズを後処理により、ホスホリルコリン基をコンタクトレンズ表面に直接的に共有結合させて、コンタクトレンズの蛋白質吸着を抑制し、蛋白質による汚れを防止したコンタクトレンズを提供するものである。

[0008] すなわち、本発明は、上記特許文献1～3記載の方法のように、ホスホリルコリン基を含有するモノマーを重合させて蛋白質吸着防止コンタクトレンズを製造するものではなく、コンタクトレンズに後処理によって、優れた蛋白質吸着防止機能を持たせることを目的とするものである。

[0009] また、本発明は、特許文献4記載の方法のように、コンタクトレンズの表面でホスホリルコリン基含有モノマーを重合させ、コンタクトレンズと異なる別のポリマーで被覆することによりホスホリルコリン基を導入するものでなく、ポリマー被覆によらずに直接的

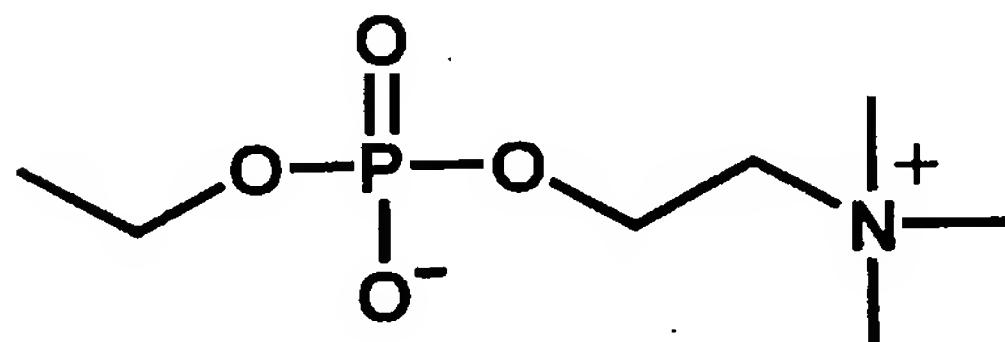
にホスホリルコリン基を共有結合させるものであり、これによって、耐久性に優れ、また、コンタクトレンズ本来の性質をポリマー被覆により変えることなく、優れた蛋白質吸着防止効果を発揮させることを目的とするものである。

[0010] さらに、本発明は、引用文献5記載の方法のように、実際に追試を行うと、コンタクトレンズ表面にホスホリルコリン基を十分に導入することが出来ないという方法ではなく、十分な量のホスホリルコリンを導入でき、優れた蛋白質吸着防止効果を発揮させることを目的とするものである。

課題を解決するための手段

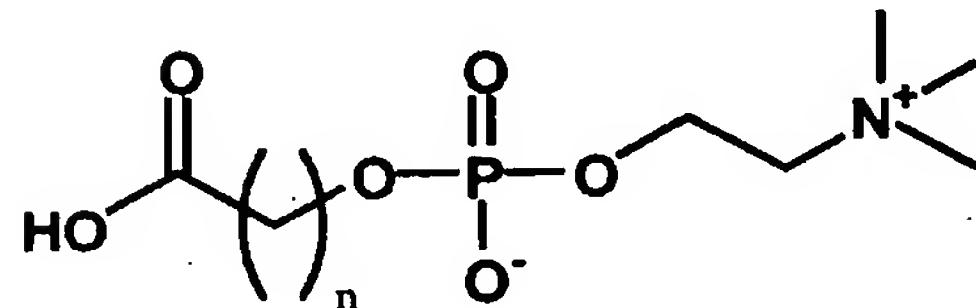
[0011] すなわち、本発明は、水酸基を有する眼用レンズ材料の表面に、下記式(1)で示すホスホリルコリン基含有化合物を反応させて共有結合させる工程を有する眼用レンズ材料の製造方法において、下記式(2)の化合物を有機溶媒中にて眼用レンズ材料に反応させてエステル結合により共有結合させることを特徴とする眼用レンズ材料の製造方法を提供するものである。

[化5]



(1)

[化6]



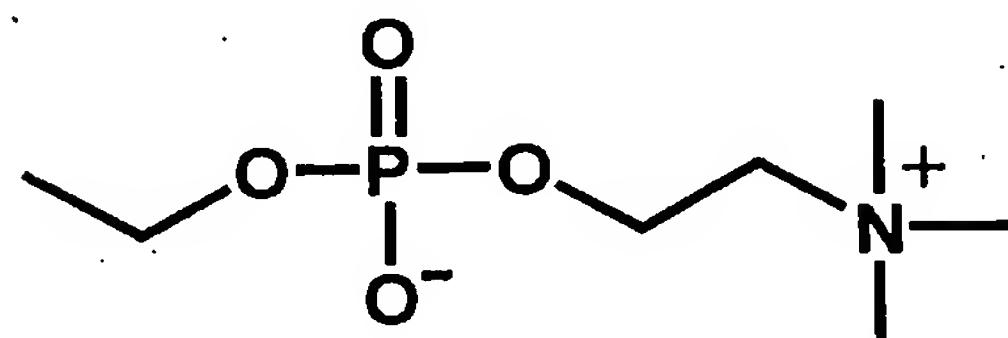
n は1～18の自然数

(2)

[0012] また、本発明は、眼用レンズ材料の表面に、下記式(1)で示すホスホリルコリン基を有する化合物を反応させて共有結合させる工程を有する眼用レンズ材料の製造方法において、前記眼用レンズ材料をプラズマ処理して水酸基を導入し、次に下記式(

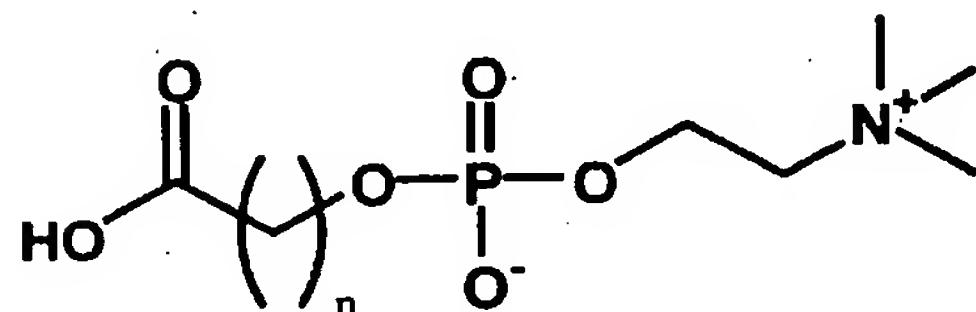
2)の化合物を有機溶媒中にて眼用レンズ材料に反応させてエステル結合により共有結合させることを特徴とする眼用レンズ材料の製造方法を提供するものである。

[化7]



(1)

[化8]



nは1～18の自然数

(2)

[0013] さらに、本発明は、上記のホスホリルコリン基含有化合物をカルボン酸ハロゲン化物を経由して眼用レンズ材料表面に存在する水酸基と反応させて得られることを特徴とする眼用レンズ材料を提供するものである。

[0014] また、本発明は、上記のホスホリルコリン基含有化合物を眼用レンズ材料に反応させる後処理によって、ホスホリルコリン基を眼用レンズ材料表面に共有結合させて、眼用レンズ材料に吸着する蛋白質の吸着を防止することを特徴とする眼用レンズ材料の蛋白質吸着防止方法を提供するものである。

発明の効果

[0015] 本発明の製造方法によれば、簡便な後処理方法によって、任意の量のホスホリルコリン基を眼用レンズ材料表面に直接的に共有結合させることができる。

[0016] 本発明の眼用レンズ材料であるコンタクトレンズは、ホスホリルコリン基をコンタクトレンズ表面に直接的に共有結合させてるので、コンタクトレンズの蛋白質吸着を効率的に抑制し、優れた汚れ防止効果を発揮する。また、保水性を向上させ、装着感をも向上させることができる。

- [0017] また、後処理によって蛋白質吸着防止機能を持たせることが出来るので、既存のコンタクトレンズに容易に本発明を利用出来る。
- [0018] ポリマー被覆によりホスホリルコリン基を導入しないため、耐久性に優れ、コンタクトレンズ本来の性質を基本的に劣化させることがない。
- [0019] 本発明により得られるコンタクトレンズは装着感に優れたコンタクトレンズである。したがって、材質の柔軟性に劣るなどの理由で、異物感を感じ易いコンタクトレンズに好ましく利用出来る。
- [0020] 特許文献5に記載された処理方法では、ホスホリルコリン基含有化合物の合成方法が記載されておらず、通常の有機化学の常識に基づいて合成した場合、その方法は極めて煩雑かつ困難であり、多段階であるため収率も低い欠点がある。
そして、コンタクトレンズ表面へのホスホリルコリン基の導入反応も記載条件下では十分に反応が進行せず、導入量が低いため優れた蛋白質吸着防止効果を示すには不十分である。
これに対して、本発明による後方法は、十分な量のホスホリルコリン基を導入でき、優れた蛋白質吸着防止効果を発揮させることが可能であり、極めて実用的な方法であるという利点がある。

図面の簡単な説明

[0021] [図1]コンタクトレンズに対する蛋白質吸着量のグラフである。

発明を実施するための最良の形態

[0022] 以下に本発明を詳細に説明する。

[0023] 「式(2)のホスホリルコリン基含有化合物の製造方法」

ホスホリルコリン基は全合成でも合成可能である。しかし、合成条件が煩雑であり、厳密な無水条件が必要であり、製造コストがかかる。

一方、ホスホリルコリンは細胞膜の構成成分であるレシチンとしても抽出可能であり、その場合、脂肪酸部分を加水分解により除去すれば $1-\alpha$ -グリセロホスホリルコリンとしてより安価かつ容易に入手可能である。本発明者等は、この $1-\alpha$ -グリセロホスホリルコリンのジオール部分を、酸化的に開裂させることによりカルボキシル基を有するホスホリルコリン基含有化合物を容易に得られることを見出した。

最も代表的な合成方法としては、 $1-\alpha$ -グリセロホスホリルコリンを水及びアセトニトリル等の溶媒中で過ヨウ素酸ナトリウム及び三塩化ルテニウムにより酸化し、目的とするカルボキシル体を得るものである。

[0024] 「眼用レンズ材料」

本発明において眼用レンズ材料とは、眼の中に装着する材料の成型物である。主にはコンタクトレンズである。

いかなる材質のコンタクトレンズでも良い。例えば、メタクリル酸(MAA)、アクリル酸(AA)、2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)、N-ビニルピロリドン(NVP)、N,N-ジメチルアクリルアミド(DMAA)、ビニルアルコール(VA)、メチルメタクリレート(MMA)、トリフルオロエチルメタクリレート(TFEMA)、セルロースアセテートブチレート(CAB)、フルオロシリコーン、ヘキサフルオロイソプロピルメタクリレート、ペーフルオロアルキルメタクリレート、シロキサンイルメタクリレート(SiMA)、シロキサンイルスチレン(SiSt)、エチレングリコールジメタクリレート(EGDMA)、アリルメタクリレート(AMA)、シリコンマクロマー等の重合体若しくは二種以上のモノマーの共重合体から構成されるコンタクトレンズから、本発明のコンタクトレンズを製造することが可能である。本発明は、モノマーの種類に関係なく、またハードコンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズのどちらにも利用出来る。

[0025] コンタクトレンズを構成するモノマーとして、2-ヒドロキシエチルメタクリレートを主成分とするソフトコンタクトレンズ、また、これにメタクリル酸を共重合させたイオン性ソフトコンタクトレンズは、代表的なソフトコンタクトレンズであり、蛋白質が吸着しやすい。したがって、本発明の方法によって好ましく処理される。

また、コンタクトレンズを構成するモノマーとして、ビニルアルコールを主成分若しくは共重合成分とするコンタクトレンズも、本発明の方法によって好ましく処理される。

[0026] 上記(1)式のホスホリルコリン基が共有結合可能な官能基として、2-ヒドロキシエチルメタクリレートやポリビニルアルコール重合体を含むコンタクトレンズは水酸基を有しているので好ましい。

しかし、これらの官能基を有していないなくても、プラズマ処理により水酸基を導入することが可能である。例えば、N-ビニルピロリドン重合体からなるコンタクトレンズはプラ

ズマ処理により水酸基を導入し、本発明のコンタクトレンズを製造することが可能である。すなわち、酸素ガス雰囲気下または酸素ガス、水素ガス雰囲気下で低温プラズマによりコンタクトレンズ表面に水酸基を導入する。具体的には、コンタクトレンズをプラズマ反応容器内に収容し、反応容器内を真空ポンプで真空にした後、酸素ガスまたは酸素ガス、水素ガスを導入する。続いてグロー放電により、コンタクトレンズ表面に水酸基を導入できる。

[0027] 式(2)のホスホリルコリン基含有化合物は、コンタクトレンズ表面の水酸基とエステル結合により共有結合する。その結果、コンタクトレンズの後処理により、式(1)のホスホリルコリン基がコンタクトレンズ表面に化学的結合にて直接的に導入されているコンタクトレンズが得られる。

本発明により得られるコンタクトレンズは、ホスホリルコリン基含有モノマーを重合させた材質のレンズとは異なるものである。ホスホリルコリン基含有ポリマーで被覆したレンズは被覆したポリマーが剥れてしまったり、被覆重合体による影響が生じてしまう。

[0028] 「製造方法」

本発明の製造方法は、コンタクトレンズ構成モノマーの水酸基、若しくは、新たに後から水酸基をプラズマ処理等により導入して、この水酸基に、式(2)の化合物を有機溶媒中にてエステル結合させるものである。

具体的には、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの有機溶媒中に、ホスホリルコリン化合物(2)を溶解または懸濁させ、カルボニルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、塩化チオニル、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、オキザリルクロライドなどの縮合剤を用いてコンタクトレンズ表面の水酸基とエステル結合させる。

このうち、塩化チオニル、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、オキザリルクロライドなどを用いて、カルボン酸ハロゲン化物を経由し、これを眼用レンズ材料表面の水酸基と反応する方法は、溶解性が良好であり、均一溶液として処理ができるため、試薬の当量をコントロールすることにより、ホスホリルコリン基導入率をコントロールできるので好ましい。また、ポリマーコーティングによるホスホリルコリン基導入とは異なり

、コンタクトレンズに与える変化は極僅かであることから、レンズとしての基本的性能を維持できるという利点もある。

一方、特許文献5記載のように、カルボニルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩などを縮合剤として用いる方法は、ホスホリルコリン基化合物の活性エステルの溶解性が有機溶媒に対して低いため、ホスホリルコリン基導入率のコントロールの点で、本発明の方法に比べて劣る方法である。

- [0029] 「1- α -グリセロホスホリルコリンの酸化開裂によりカルボキシメチルホスホリルコリンを製造する方法」

式(2)の化合物は、1- α -グリセロホスホリルコリンの酸化開裂によりカルボキシメチルホスホリルコリン($n=1$ の場合)を用いることが好ましい。

1- α -グリセロホスホリルコリンは、水、アセトニトリル混合溶媒中で過ヨウ素酸塩と三塩化ルテニウムにより酸化開裂して、カルボキシメチルホスホリルコリンとすることができる。

この反応は、室温で容易に進行し、1- α -グリセロホスホリルコリンに対して3当量以上の過ヨウ素酸と触媒量のルテニウム化合物(三塩化ルテニウム、三臭化ルテニウム、トリス(アセチルアセトナト)ルテニウムなど、及びその水和物)が存在すれば良い。

- [0030] 「コンタクトレンズの水酸基に式(1)のホスホリルコリン基を共有結合させる方法」

2-ヒドロキシエチルメタクリレート重合体やポリビニルアルコールを含むコンタクトレンズは水酸基が存在する。この水酸基に対して、式(2)のカルボキシル体を反応させると、エステル結合によってコンタクトレンズ表面にホスホリルコリン基を導入出来る。

この反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどの有機溶媒中、カルボニルジイミダゾールや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩などのカルボジイミド系カップリング剤、或いは塩化チオニル、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、オキザリルクロライドなどの存在下にて容易に進行する。

- [0031] 上記の方法等により、導入された式(1)のホスホリルコリン基は、過塩素酸を用いた前処理を行った後、モリブデンブルー法によるリンの定量分析により定量される(参考

文献: 実験化学講座(14)第4版分析, 3.8.2リン 丸善)。

なお、コンタクトレンズへのホスホリルコリン基の導入量は、 $0.0001 \mu\text{mol}/\text{mg}$ 以上が好ましい。 $0.0001 \mu\text{mol}/\text{mg}$ より少ないと、十分な蛋白質吸着抑制効果が得られない場合もあるが、コンタクトレンズの表面のみにホスホリルコリン基が導入されている場合はこの限りではない。一方、導入量が多い分には、蛋白質吸着抑制効果は増大するので特にその導入量は制限されない。

実施例

[0032] 次に、本発明を実施例に基づきさらに詳しく説明する。なお、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0033] 「式(2)の化合物の合成」

1- α -グリセロホスホリルコリン5gを水70ml-アセトニトリル30mlに溶解した。氷冷下、過ヨウ素酸ナトリウム17gと三塩化ルテニウム80mgを添加し、一晩攪拌した。沈殿物をろ過し、減圧濃縮、メタノール抽出により目的とするカルボキシメチルホスホリルコリン3.86g(収率82%)を得た。

カルボキシメチルホスホリルコリンは、 $n=1$ の場合の式(2)の化合物である。

[0034] 「後処理による本発明の製造法」

市販のコンタクトレンズを、式(2)の化合物により後処理し、該化合物をエステル結合させて、本発明のコンタクトレンズを製造した。

[0035] 「実施例1: 式(2)の化合物を、カルボン酸ハロゲン化物を経由して、Polymacon(Bausch Lomb社製ソフトコンタクトレンズ Medalist)にエステル結合させたコンタクトレンズ」

式(2)の化合物10mgをジメチルホルムアミド2mlに添加し、塩化チオニル5mgを添加後、30分間攪拌した。ジメチルホルムアミドに十分置換して水を除去した Polymacon1枚を浸漬し、トリエチルアミン0.2mlを添加後4時間反応させた。反応液を純水で十分洗浄して、コンタクトレンズを得た。

[0036] 「実施例2: 式(2)の化合物を、NelfilconA(チバビジョン社製 フォーカスデイリー)にエステル結合させたコンタクトレンズ」

NelfilconAをジメチルスルホキシドに十分置換して水を除去した後、更にジメチルス

ルホキシド2mlに浸漬し、式(2)の化合物10mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩7mgを添加後、6時間反応させた。反応液を純水で十分洗浄して、コンタクトレンズを得た。

[0037] 「実施例3:式(2)の化合物を、Polymacon(Baush Lomb社製ソフトコンタクトレンズMedalist)にエステル結合させたコンタクトレンズ」

Polymaconが含有する水を充分ジメチルスルホキシドに置換した後、3mlのジメチルスルホキシドに浸漬した。カルボキシメチルホスホリルコリン10mg、カルボニルジイミダゾール6mg、トリエチルアミン10mgを添加し、25°Cで12時間反応させた。コンタクトレンズをジメチルスルホキシド次いで水で充分に洗浄し、目的とするコンタクトレンズを得た。導入されたホスホリルコリン基はリン定量の結果、0.817 μ mol/mgであった。

[0038] 「実施例4:式(2)の化合物を、NelfilconA(チバビジョン社製 フォーカスディイリーズ)にエステル結合させたコンタクトレンズ」

NelfilconAが含有する水を充分ジメチルホルムアミドに置換した後、3mlのジメチルホルムアミドに浸漬した。カルボキシメチルホスホリルコリン10mg、ジシクロヘキシリカルボジイミド10mg、ヒドロキシベンゾトリアゾール10mg、トリエチルアミン10mgを添加し、25°Cで12時間反応させた。コンタクトレンズをジメチルスルホキシド次いで水で充分に洗浄し、目的とするコンタクトレンズを得た。導入されたホスホリルコリン基はリン定量の結果、0.165 μ mol/mgであった。

[0039] 共有結合により導入された式(1)のホスホリルコリン基の定量は下記により行った。

<定量方法>

得られたコンタクトレンズを、過塩素酸に浸し、180°Cに加熱して分解した。得られた溶液を水で希釈し、そこに七モリブデン酸六アンモニウム四水和物とLアスコルビン酸を入れ、95°Cにて5分間発色させた後、710nmの吸光度測定して、導入量を求めた。検量線にはリン酸二水素ナトリウム水溶液を用いた。

[0040] 「比較例1」

特許文献5の手法に基づき、1- α -グリセロホスホリルコリン10mg、1,1-カルボニルジイミダゾール20mg、トリエチルアミン20mgをジメチルスルホキシド3mlに添加

し、50°Cで2時間攪拌した。この溶液に、実施例1で使用したPolymaconを浸漬し、室温で12時間反応させた。コンタクトレンズをジメチルスルホキシド次いで水で充分に洗浄し、リン定量を行ったところ、導入されたホスホリルコリン基は検出限界の0.000 1 μ mol/mg以下であり、反応が進行していなかった。

[0041] 「比較例2」

特許文献5の手法に基づき1- α -グリセロホスホリルコリン10mg、1,1-カルボニルジイミダゾール20mg、トリエチルアミン20mgをジメチルスルホキシド3mlに添加し、50°Cで2時間攪拌した。この溶液に、実施例2で使用したNelfilconAを浸漬し、室温で12時間反応させた。コンタクトレンズをジメチルスルホキシド次いで水で充分に洗浄し、リン定量を行ったところ、導入されたホスホリルコリン基は検出限界の0.000 1 μ mol/mg以下であり、反応が進行していなかった。

[0042] 「蛋白質吸着実験」

実施例1～2、比較例1～2、市販のソフトコンタクトレンズ(比較例3～7)について、下記評価方法により蛋白質の吸着抑制効果を比較した。

[0043] 比較例3. EtafilconA(商品名:ワンデーアキュビュー、J&J社)

比較例4. EtafilconA(商品名:ワンデーアクエー、オキュラーサイエンス社)

比較例5. NelfilconA(商品名:フォーカスディイリーズ、チバビジョン社)

比較例6. Polymacon(商品名:メダリスト、ボシュロム社)

比較例7. VifilconA(商品名:フォーカス、チバビジョン社)

[0044] 「評価方法」

コンタクトレンズを、人工涙液3ml中に浸し、37°Cにて24時間静置した。溶液部のタンパク量をBCA法にて定量し(検量線 Albumin Bovine)、溶液部の蛋白質の減少量を、蛋白質吸着量として算出した。

人工涙液は、以下の成分を超純水に溶解させて得た。

リゾチーム 1.20mg/ml、アルブミン 3.88mg/ml、 γ -グロブリン 1.61mg/ml、塩化ナトリウム 9.00mg/ml、リン酸二水素カリウム 0.14mg/ml、リン酸水素二ナトリウム七水和物 0.80mg/ml

(参考文献) FDA Guideline Draft: Testing guidelines for classIII soft(hydrophilic)

contact lens solution, lens group compatibility test. July 15, 1985.

[0045] 実施例1～2、比較例1～7の蛋白質吸着の結果を図1に示す。この結果から、本発明によるコンタクトレンズは蛋白質の吸着を顕著に抑制していることが分る。

産業上の利用可能性

[0046] 本発明によれば、コンタクトレンズの蛋白質吸着を高度に抑制し、蛋白質による汚れを顕著に防止できる。

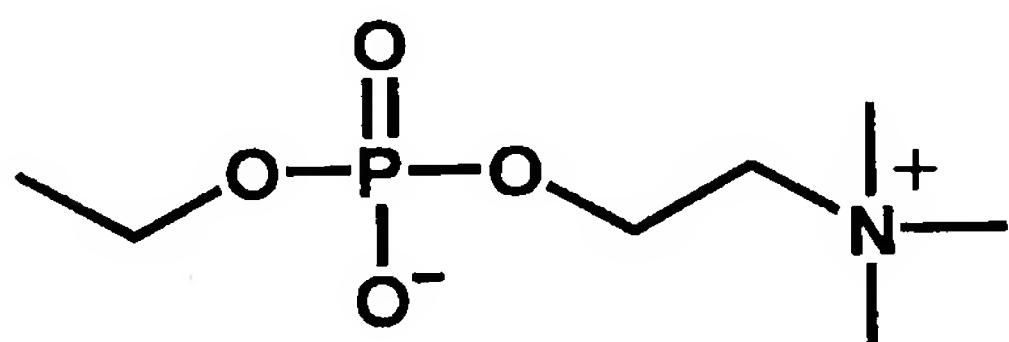
本発明の製造方法は、蛋白質の汚れが致命的な問題となるソフトコンタクトレンズに好ましく利用できる。蛋白質吸着が促進されるイオン性ソフトコンタクトレンズには特に好ましく利用できる。

また、蛋白質が吸着しやすい酸素透過性や連続装用のハードコンタクトレンズに対しても好ましく利用できる。

請求の範囲

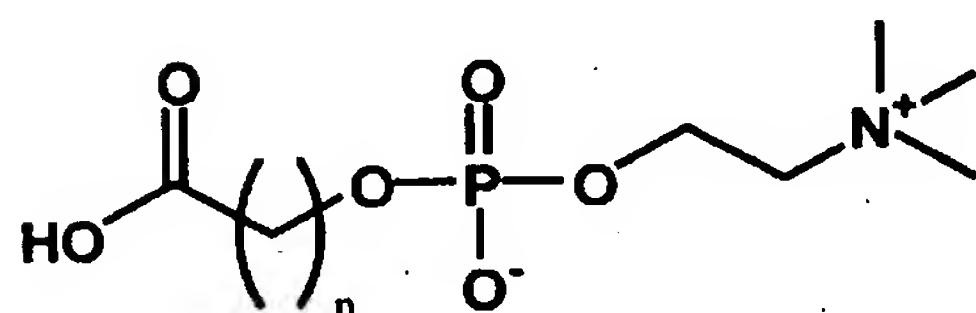
[1] 水酸基を有する眼用レンズ材料の表面に、下記式(1)で示すホスホリルコリン基を有する化合物を反応させて共有結合させる工程を有する眼用レンズ材料の製造方法において、下記式(2)の化合物を有機溶媒中にて眼用レンズ材料に反応させてエステル結合により共有結合させることを特徴とする眼用レンズ材料の製造方法。

[化1]



(1)

[化2]

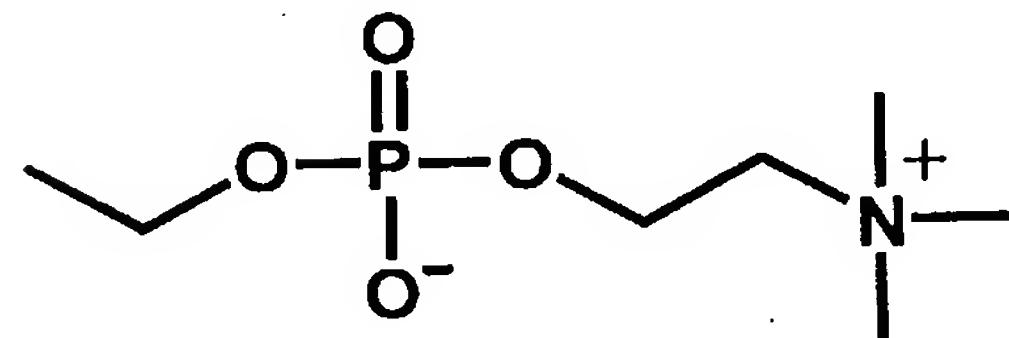


nは1～18の自然数

(2)

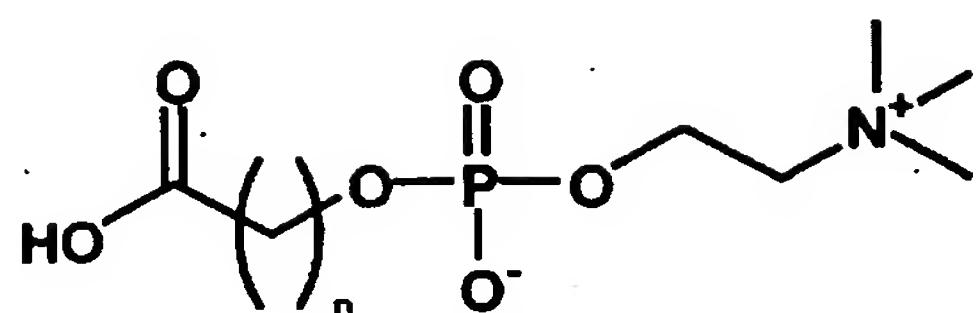
[2] 眼用レンズ材料の表面に、下記式(1)で示すホスホリルコリン基を有する化合物を反応させて共有結合させる工程を有する眼用レンズ材料の製造方法において、前記眼用レンズ材料をプラズマ処理して水酸基を導入し、次に下記式(2)の化合物を有機溶媒中にて眼用レンズ材料に反応させてエ斯特ル結合により共有結合させることを特徴とする眼用レンズ材料の製造方法。

[化3]



(1)

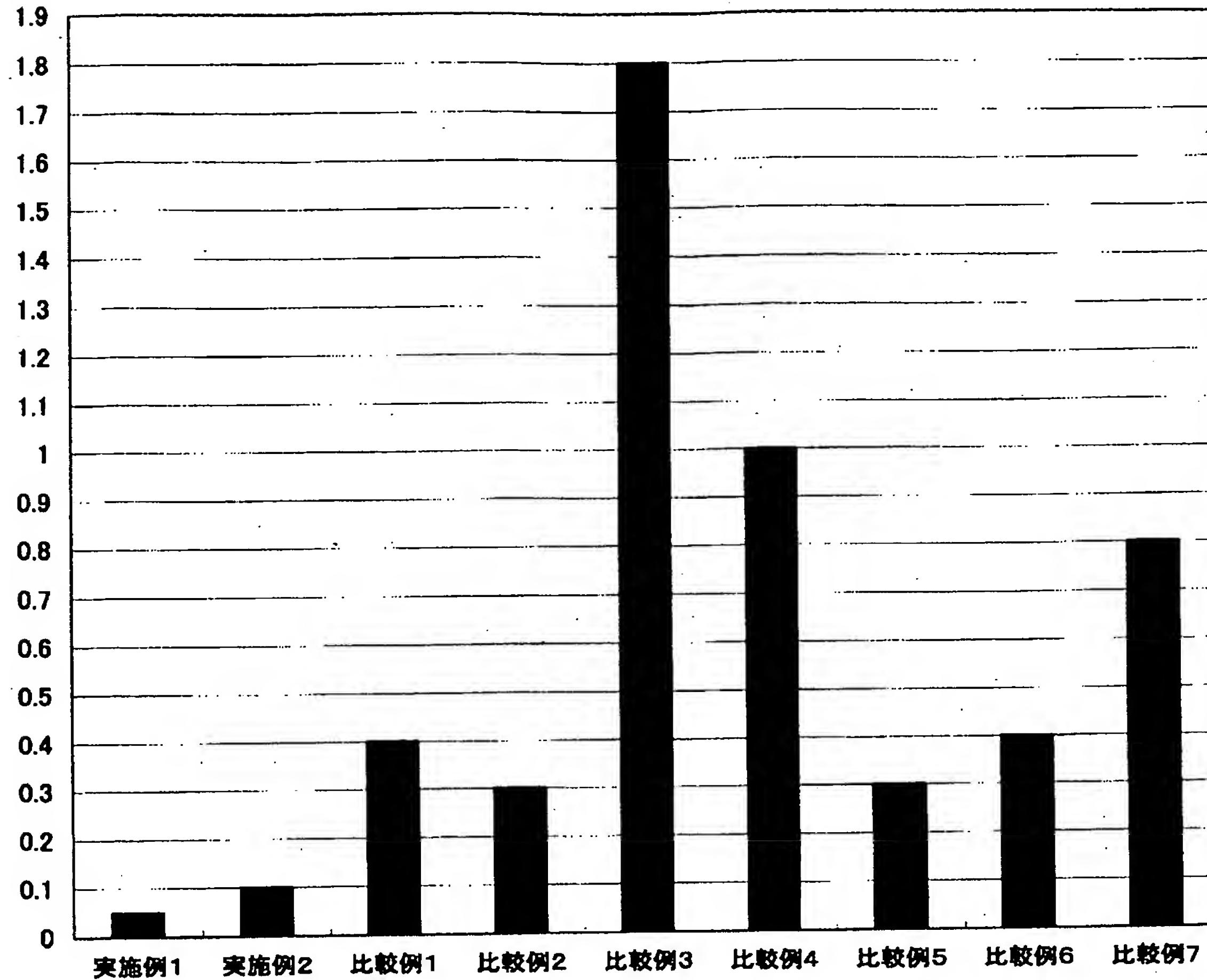
[化4]

 n は1～18の自然数

(2)

- [3] 請求項1または2記載のホスホリルコリン基含有化合物をカルボン酸ハロゲン化物を経由して眼用レンズ材料表面に存在する水酸基と反応させて得られることを特徴とする眼用レンズ材料。
- [4] 請求項1または2記載のホスホリルコリン基含有化合物を眼用レンズ材料に反応させる後処理によって、ホスホリルコリン基を眼用レンズ材料表面に共有結合させて、眼用レンズ材料に吸着する蛋白質の吸着を防止することを特徴とする眼用レンズ材料の蛋白質吸着防止方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/009082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ G02C7/04, A61F2/16, C08J7/12//C08L101:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G02C7/04, A61F2/16, C08J7/12//C08L101:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-327288 A (Japan Science and Technology Agency), 22 December, 1997 (22.12.97), Claims (Family: none)	1-4
A	JP 61-500918 A (Biocompatibles Ltd.), 08 May, 1986 (08.05.86), Full text & US 4721800 A1 & US 4937369 A1	1-4
A	JP 2002-520463 A (Biocompatibles Ltd.), 09 July, 2002 (09.07.02), Full text & EP 1109853 A	1-4

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 18 August, 2005 (18.08.05)	Date of mailing of the international search report 06 September, 2005 (06.09.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/009082

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/005855 A (NOF Corp.), 25 January, 2001 (25.01.01), Full text & US 6653423 B1 & EP 1211268 A1	1-4
A	JP 2004-175830 A (Shiseido Co., Ltd.), 24 June, 2004 (24.06.04), Full text & WO 2004/048444 A1	1-4
A	JP 2003-138144 A (Toyobo Co., Ltd.), 14 May, 2003 (14.05.03), Full text (Family: none)	1-4